

**DIE ENDOTOXININFUSION BEIM
SCHWANGEREN KANINCHEN**

Holger Vanselow

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Josef Zander

DIE ENDOTOXININFUSION BEIM SCHWANGEREN KANINCHEN

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Holger Vanselow

aus

Krumbach

- 1 9 7 4 -

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: ...Priv.-Doz. Dr. Graeff.....

Mitberichterstatter: ..Prof. Dr. Zander.....

Dekan: ..Prof. Dr. Spann.....

Tag der mündlichen Prüfung: ..26.3.1974.....



Für Sieglinde Vanselow

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
A Einleitung	1 - 3
B Material und Methoden	4 - 8
I. Reagenzien	4
II. Versuchstiere	4
III. Methoden	5 - 8
1. Tierexperimentelles Vorgehen	5
2. Nierenfunktionsprüfungen	6
3. Pathologisch - anatomische Untersuchungen	7
4. Hämatologische Untersuchungen	7
C Ergebnisse	9 - 19
I. Pathologisch - anatomische Befunde	9
II. Nierenfunktionsprüfungen	10 - 14
III. Hämatologische Befunde	15 - 19
D Diskussion	20 - 25
E Zusammenfassung	26
F Literaturverzeichnis	27 - 34
G Lebenslauf	35

A Einleitung

SANARELLI gelang es 1894, durch zweimalige Injektion von Typhus - Toxin im Abstand von zwei Tagen beim Affen ein der generalisierten Purpura gleichendes Krankheitsbild zu erzeugen, das zum Tod des Tieres führte.

KUSAMA beschrieb 1913 beim Kaninchen nach zweimaliger intravenöser Injektion von hitzegetöteten Typhusbazillen im Abstand von 24 Stunden Hämorrhagien und Fibrinthromben in verschiedenen Organen.

Die gleichen Veränderungen, nämlich Hämorrhagien in inneren Organen, Schock und Anurie konnte SANARELLI 1924 bei Kaninchen nachweisen, die eine subletale Dosis von Cholera-vibrionen und 24 Stunden später eine kleine Colitoxin - Menge intravenös erhalten hatten.

Die selben Beobachtungen machten 1925 ZDRODOWSKI und BRENN, als sie zwei intravenöse E. Coli - Endotoxininjektionen innerhalb 24 Stunden beim Kaninchen vornahmen.

1928 beobachteten SHWARTZMAN und HANGER folgendes Bild: Folgt einer intrakutanen Injektion von Toxinen eine intravenöse Applikation, so tritt an der Hautstelle nach 24 Stunden eine hämorrhagische Nekrose auf.

APITZ wies 1935 auf die Zusammenhänge zwischen den von SANARELLI und SHWARTZMAN induzierten Phänomenen hin. Er bezeichnete das von SHWARTZMAN beobachtete kutane Erscheinungsbild als "lokales SHWARTZMAN - Phänomen", die von SANARELLI beobachteten Organveränderungen als

"generalisiertes SHWARTZMAN - Phänomen". Dieses definierte er als ein Syndrom, das durch hämorrhagische Diathese, beidseitige Nierenrindennekrose und Tod innerhalb 48 Stunden charakterisiert ist.

In der Literatur hat sich für dieses Syndrom der Ausdruck SHWARTZMAN - SANARELLI - Phänomen durchgesetzt, da beide Autoren zur Weiterentwicklung und Klärung dieses Gebietes entscheidende Anregungen lieferten.

Ausgehend von der klinischen Beobachtung, daß beim Endotoxinschock durch Zerfall von Mikroorganismen Endotoxin langsam freigesetzt wird (STUDDIFORD und DOUGLAS, 1956; DOUGLAS und Mitarb., 1963), zeigten BELLER und GRAEFF 1967, daß sich das SHWARTZMAN - SANARELLI - Phänomen auch durch langsame kontinuierliche intravenöse Infusionen von Endotoxin hervorrufen läßt.

BRAIN und Mitarb. veröffentlichte 1967 ähnliche Ergebnisse nach Infusion von Thrombin in hohen Dosen beim Kaninchen.

BELLER und Mitarb. erzeugten im selben Jahr das Phänomen durch Infusion von Thrombin bei gleichzeitiger Applikation eines Inhibitors der Fibrinolyse.

Die pathogenetische Bedeutung der intravaskulären Gerinnung für die Entstehung des Phänomens wurde bewiesen, als die intravasalen Präzipitate als Fibringerinnsel erkannt wurden (BOHLE u. Mitarb., 1958; McKAY u. Mitarb., 1959).

Der Ausfall von Fibrin in der terminalen Strombahn ist begleitet von einer Verminderung der Gerinnungsfaktoren

Fibrinogen, Faktor V, Faktor VIII und der Thrombozytenzahl im strömenden Blut (McKAY u. SHAPIRO, 1958; KLEINMAYER u. Mitarb. 1959; "Verbrauchskoagulopathie", LASCH u. Mitarb., 1961). Der Befall der Glomerulumkapillaren führt zu einem akuten Nierenversagen, wobei eine primär polyurische und sekundär oligo - anurische Phase zu unterscheiden ist (BELLER u. Mitarb., 1969). Die Niereninsuffizienz geht mit einem Absinken der Urokinaseausscheidung einher, wie es auch bei anderen Niereninsuffizienzen verschiedenster Ätiologie auftritt (SMYRNIOTIS, 1958; SMYRNIOTIS u. Mitarb., 1959; VREEKEN u. Mitarb., 1966; KROPP u. Mitarb., 1967). Ebenso wurde ein der Präzipitation in den Glomerulumkapillaren entsprechender Abfall des Gewebeplasminogenaktivatorgehaltes in der äußeren Markzone der Niere beobachtet (GRAEFF u. Mitarb., 1968).

Die Dauer und Stärke der Verlegung der terminalen Strombahn und die daraus resultierende Minderdurchblutung sind entscheidende Faktoren für den Grad der Gewebeschädigung. Intravasale Lyse der Fibrinniederschläge, die rechtzeitig einsetzt, ermöglicht nämlich die Restitution und verhindert damit die irreversible Nierenrindennekrose (LEE, 1962; MARGARETTEN u. Mitarb., 1964; GRAEFF u. Mitarb., 1967; BELLER u. GRAEFF, 1967).

APITZ gelang es 1935, durch einmalige intravenöse Injektion von Endotoxin beim schwangeren Kaninchen ein generalisiertes SHWARTZMAN - SANARELLI - Phänomen auszulösen. KALEY u. Mitarb. konnten diesen Befund auch für Ratten bestätigen. Beide vermuten, daß die Schwangerschaft bis zu einem gewissen Grad disponierend wirkt.

Es erschien nun interessant, die Auswirkung einer Endotoxindauerinfusion bei schwangeren Kaninchen zu untersuchen.

B Material und Methoden

I. Reagenzien

1. Endotoxin: Für die Versuchsreihe wurde Endotoxin von *Salmonella typhi* verwendet (S typhi T 58 Op 151268, Behring - Werke). Es wurde in 5%iger Glucose gelöst. Die Gesamtmenge an zugeführter Flüssigkeit lag zwischen 100 ml und 130 ml (ca. 3 - 4 ml/kg/h).
2. Glucose: 5%ig, pyrogenfrei
3. Pentothal - Natrium wurde zur Tötung der Tiere verwendet.
4. Novocain 0,5%ig diente als Lokalanästhetikum; es wurde auch für die Thrombozytenzählung benötigt.
5. Natriumzitrat 3,8%ig - Trasylol diente als Antikoagulans. Neun Teile Blut wurden mit einem Teil Zitrat vermischt.
6. Calciumchloridlösung ($\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, Molekulargewicht: 147,02; 1,29%ige Lösung), zur Rekalzifizierung von Zitratblut.
7. Äthanol 50%ig gepuffert in TES (pH 7,8; Ionenstärke = 0,06) wurde zum Nachweis der Fibrinmonomere benutzt.
8. Formalin 10%ig wurde zum Fixieren der histologischen Präparate genommen.
9. Bouin'sche Lösung (Pikrinsäure wässrig, gesättigt 15 ml, Formaldehydlösung 5 ml, Eisessig 1 ml)
10. Valium 10 (Roche): 10 mg in 2 ccm intramuskulär zur Sedierung der Tiere.

II. Versuchstiere

Für den Versuch wurden schwangere Kaninchen mit 2,8 - 4,9 kg Körpergewicht verwendet. Die Infusionen

wurden im letzten Drittel der Tragzeit (zwischen dem 21. und 28. Tag) durchgeführt. Die Tiere wurden unter üblichen Bedingungen im Tierstall gehalten und mit einer Standarddiät und Wasser ad libitum ernährt.

III. Methoden

1. Tierexperimentelles Vorgehen

- a) Infusionstechnik: Die Technik der Ohrvenenpunktion gleicht der vorher beschriebener Verfahren (RODRIGUEZ - ERDMAN, 1959). Unter Lokalanästhesie wurde die zentrale Ohrvene im schädelnahen Bereich freigelegt. Das Gefäß wurde mit einer Flügelkanüle punktiert. Durch das Lumen wurde ein silikonisierter Polyvinylkatheter bis in die Vena cava superior (etwa 8 - 10 cm) vorgeschoben und fixiert. Atemsynchrone Oszillation des Blutspiegels bei einem zentralen Venendruck von 2 - 5 cm Wassersäule wiesen auf die richtige Lage. Über diesen Katheter wurde 17 Tieren das gelöste Endotoxin in einer Konzentration zwischen 7 und 25 µg/kg/h über 7 - 9 Stunden infundiert. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde mit einer Infusionspumpe (Braun-Melsungen) reguliert. Sie richtete sich jeweils nach dem Befinden der Versuchstiere, so z.B. Atem- und Herzfrequenz, Agitiertheit, Thrombozytenzahl. So wurden in den einzelnen Stunden etwa folgende Mengen infundiert: 1. - 3. Std. jeweils 3,3% der Gesamtinfusionsmenge, 4. - 5. Std. je 6,5%, 6. Std. 9%, 7. Std. 11%, 8. Std. 22% und 9. Std. 35%. Vor Versuchsbeginn wurden die Tiere mit 5 - 10 mg Valium sediert.
- b) Blutentnahme: Blut wurde zu Beginn, nach der dritten und sechsten Stunde durch den liegenden Katheter, der zuvor mit 5%iger Glucoselösung durchgespült

worden war, entnommen. Der erste ml wurde verworfen. Am Ende der Infusion wurde das Blut durch Herzpunktion am narkotisierten Tier gewonnen. Dabei wurde eine Kanüle substernal in den rechten Ventrikel vorgeschoben. Während des Versuches wurden jeweils 5 ml entnommen, am Ende soviel wie möglich (100 - 150 ml). Das Blut wurde 1:10 mit Zitrat (3,8%ig) vermischt. Thrombozytenarmes Plasma wurde durch Zentrifugieren in der Kühlzentrifuge erhalten.

- c) Urinausscheidung: Bei zehn Tieren wurden dünne Ballonkatheter in die Blase eingelegt und mit 5 ccm Wasser fixiert. Der Urin wurde in einem Meßzylinder aufgefangen und stündlich Menge und Osmolalität bestimmt.
- d) Töten der Tiere: Nach Beendigung des Versuches wurden die Tiere durch rasche intravenöse Injektion von 0,5 g Pentothal - Natrium in den Ohrvenenkatheter getötet.

2. Nierenfunktionsprüfungen

- a) Urin wurde stündlich entnommen, das Volumen gemessen und nach Zentrifugieren weiter verarbeitet.
- b) Die Urinosmolalität wurde mit einem Knauer Osmometer bestimmt.
- c) Osmolale Clearance: Mit dem gleichen Gerät wurde auch die Osmolalität des Plasmas bestimmt. Blutwerte und Urinwerte von 0,3, 6 und 9 Stunden wurden nach der Gleichung $C_{\text{osm}} = \frac{U_{\text{osm}} \times V}{P_{\text{osm}}}$ in Beziehung gesetzt. Dabei bedeutet die osmolale Clearance C_{osm} das Produkt aus Urinosmolalität (U_{osm}) und Urinfluß (V) dividiert durch die Plasmaosmolalität (P_{osm}).
- d) Die freie Wasser - Clearance ($C_{\text{H}_2\text{O}}$) errechnet sich aus der Differenz von Urinfluß (V) und osmolaler Clearance (C_{osm}) $C_{\text{H}_2\text{O}} = V - C_{\text{osm}}$. In den Abbildungen

sind die osmolale Clearance und die freie Wasser - Clearance auf das Körpergewicht der Tiere umgerechnet, also C_{osm}/kg und C_{H_2O}/kg .

3. Pathologisch - anatomische Untersuchungen

Die Sektion erfolgte unmittelbar auf die Injektion von Pentothal - Natrium. Abdomen und Thorax wurden durch einen medianen Längsschnitt eröffnet. Von Niere, Leber, Milz und Lunge wurden ca. 5 mm dicke Gewebsscheibchen entnommen und in 10%igem Formalin fixiert. Der Uterus wurde eröffnet und ein Fetus ebenso fixiert.

Zur Entnahme der Hypophyse wurde das Schädeldach entfernt, das Gehirn abgetragen und die Hypophyse vorsichtig aus der Sella herauspräpariert. Zur Fixierung diente die Bouin'sche Lösung, die jedesmal frisch angesetzt wurde.

4. Hämatologische Untersuchungen

- a) Die Thrombozyten wurden im Zitrat - Vollblut nach Hämolyse direkt im phasenkontrastmikroskopischen Bild ausgezählt (FEISSLY und LUDIN, 1949).
- b) Das Auftreten von Fibrinmonomeren im Plasma wurde mit dem Test nach GODAL und ABILDGAARD (1966) nachgewiesen: 1 ml Zitratplasma wurde mit 0,15 ml 50%igem Äthanol (gepuffert mit TES) vermischt. Mit einem Glashäkchen wurde zunächst in Minutenabständen und dann viertelstündlich geprüft, ob sich Fäden oder ein gelartiges Gerinnsel ausgebildet hatten. Gel innerhalb von 3 Minuten wurde als "++" gewertet, ein Fädchen innerhalb der gleichen Zeit als "+".
- c) Das Thrombelastogramm (TEG): Rekalzifiziertes Zitratblut gerinnt in einer Cuvette, der Vorgang der Gerinnselbildung wird über einen in der sich bewegen-

den Cuvette frei hängenden Stempel und einen damit in Verbindung stehenden Spiegel in Oszillation eines Lichtstrahls übertragen. Diese Oszillationen können direkt auf einer Skala abgelesen werden (HARTERT, 1915). Es wurde über längstens 90 Minuten beobachtet.

C Ergebnisse

I. Pathologisch - anatomische Ergebnisse

1. Makroskopischer Befund

- a) Die Tiere zeigten blaubraune, unauffällige Nierenoberflächen. Beim Aufschneiden wurden die marknahen Rindenbereiche dunkelrot vorgefunden.
- b) Die Milz war blaurot gefärbt und machte einen hyperämischen Eindruck.
- c) Die Leber zeigte eine braunrote Farbe, eine unauffällige Oberfläche, die Schnittfläche zeigte keine Veränderungen.
- d) Die Lungen waren schlaff und von blaßroter Farbe. Auf ihrer Oberfläche fanden sich subpleurale Blutungen. Beim Einschnneiden floß reichlich Exsudat von der Schnittfläche ab.
- e) Die Hypophyse zeigte in jedem Fall diffus verteilt Blutungen auf der Oberfläche.

2. Mikroskopischer Befund

- a) Die Tiere zeigten in allen Fällen starke Fibrinablagerungen in den glomerulären Schlingenkapillaren und vereinzelte fibrinreiche Präzipitate in den Lumina und an den Wänden der Vasa afferentia und der Interlobulararterien.
- b) Die Lebern der Tiere zeigten schwache bis mäßig stark ausgeprägte Fibrineinlagerungen der Lebersinusoide.
- c) Sämtliche Tiere zeigten ein hämorrhagisches Lungenödem. Ebenso fanden sich fibrinreiche Präzipitationen in der terminalen Kapillarstrombahn des Lungenparenchyms.
- d) Die Milzen der Tiere wiesen fibrinreiche intravaskuläre Gerinnsel in den Sinusoiden der roten Pulpa auf.

- e) In der Hypophyse fanden sich fibrinreiche Mikrothromben in vereinzeltten Kapillaren.
- f) Bei keinem der untersuchten Feten konnten Fibrinniederschläge nachgewiesen werden.

Die Untersuchung der histologischen Präparate erfolgte durch Herrn Prof. U. Bleyl, Institut für Pathologie und pathologische Anatomie der Universität Heidelberg. Ihm sei an dieser Stelle gedankt.

II. Nierenfunktionsprüfungen

1. Urinausscheidung (Abb.1)

Die Urinausscheidung ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{kg}$) fiel bis zur vierten Stunde stetig ab. In der fünften und sechsten Stunde schieden die Tiere wieder etwas mehr aus. Bis zum Ende des Experiments fiel die Urinausscheidung auf einen sehr niedrigen Wert. Bei einigen Tieren trat eine völlige Anurie auf.

2. Harnosmolalität (Abb.2)

Die Osmolalität (mosm/l) zeigte einen ähnlichen Verlauf. Auch hier ist ein Absinken bis zur dritten Stunde, ein Wiederanstieg auf Vorinfusionswerte bis zur sechsten Stunde und ein erneutes Abfallen bis zum Ende der Infusion zu beobachten. Einige Tiere (bei denen die Ausscheidungsmenge noch meßbar war) schieden einen annähernd plasmaisotonen Harn aus.

3. Clearancemethoden (Abb.3)

A) Osmolale Clearance

Die osmolale Clearance ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{kg}$) fiel vom Beginn bis zum Ende des Experiments ständig ab. Dabei sank sie zwischen der dritten und sechsten Stunde

weniger als von Beginn bis zur dritten und von der sechsten bis zur neunten Stunde. Am Ende der Infusion näherte sie sich dem Nullwert.

B) Freie Wasserclearance

Die freie Wasserclearance ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{kg}$) zeigt einen ebensolchen Verlauf. Auch sie näherte sich gegen Ende des Experiments dem Nullwert.

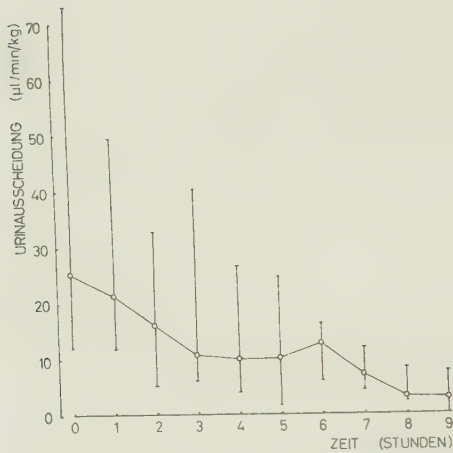


Abb. 1 Mittelwerte und Standardabweichungen der Urinausscheidung von 10 Tieren in $\mu\text{l}/\text{min}/\text{kg}$ vor, während und am Ende der Dauerinfusion von Endotoxin.

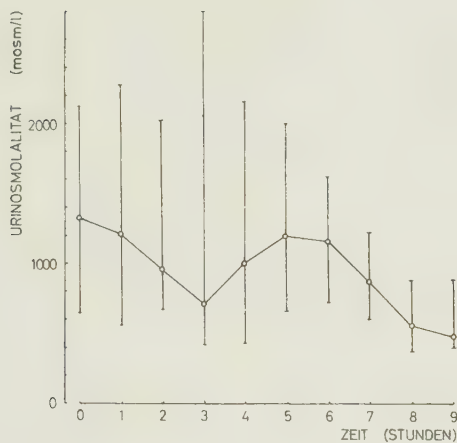


Abb. 2 Mittelwert und Standardabweichungen der Urinosmolalität von 10 Tieren in mosm/l vor, während und am Ende der Dauerinfusion von Endotoxin.

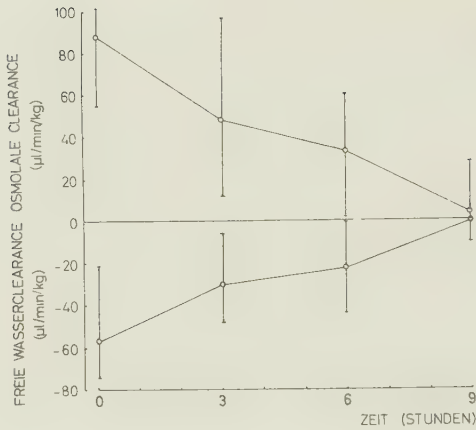


Abb. 3

Osmolale Clearance und freie Wasserclearance bei 10 Tieren vor, während und nach der Dauerinfusion von Endotoxin. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Werte sind berechnet in $\mu\text{l}/\text{min}/\text{kg}$.

III. Hämatologische Befunde

1. Thrombozyten (Abb. 4)

Die Zahl der Thrombozyten sank im Laufe der Infusion bei allen Tieren stark ab. Die größte Abnahme konnte während der ersten drei Stunden beobachtet werden: die Zahl der Thrombozyten sank um über die Hälfte ab. Die Werte am Ende der Infusion lagen aber noch weit unter denen der dritten Stunde.

2. Plasmaosmolalität

Die Plasmaosmolalität zeigte im Laufe der Infusion nur eine ganz geringe Abnahme, die wahrscheinlich auf der Verdünnung des Plasmas durch die infundierte Glucose beruhte.

3. Fibrinmonomere

Fibrinmonomere (positiver Äthanoltest) konnten bei den meisten Tieren schon vor Infusionsbeginn nachgewiesen werden. Eine halbe bis ganze Stunde nach dem Versuchsbeginn konnten bei allen Tieren kleinste Fäden mit einer Glasöse nachgewiesen werden. Drei bis sechs Stunden nach Beginn der Infusion war das Plasma in allen Fällen stark geliert. Das Gel trat schon wenige Minuten nach Zugabe der Äthanol - TES - Puffer - Lösung auf. Am Ende der Infusion konnten bei den meisten Tieren keine Fibrinmonomere mehr nachgewiesen werden. Bei den übrigen Tieren fiel der Test schwach positiv aus, d. h. es konnten wie zu Beginn der Infusion nur kleinste Fäden gezeigt werden, die sich auch erst nach längerer Zeit bildeten.

4. Thrombelastogramm (Abb. 5 u. 6

Bei den thrombelastographischen Untersuchungen ließen sich zwei auffallende Änderungen feststellen.

A) Reaktionszeit (Abb. 5)

Die Reaktionszeit fiel bis zur dritten Stunde auf einen Minimalwert, der unter der halben anfänglichen Reaktionszeit lag. Bis zum Infusionsende stieg sie wieder an und übertraf die anfängliche r - Zeit bei weitem. Bei zwei Tieren konnte auch nach 90 Minuten noch kein Ausschlag registriert werden.

B) Maximalamplitude (Abb. 6)

Bei der Maximalamplitude war bei den meisten Tieren bis zur dritten Stunde ein leichter Anstieg gegenüber dem Anfangswert zu beobachten. Bis zur sechsten Stunde fiel sie deutlich ab, um am Ende ihren niedrigsten Wert zu erreichen.

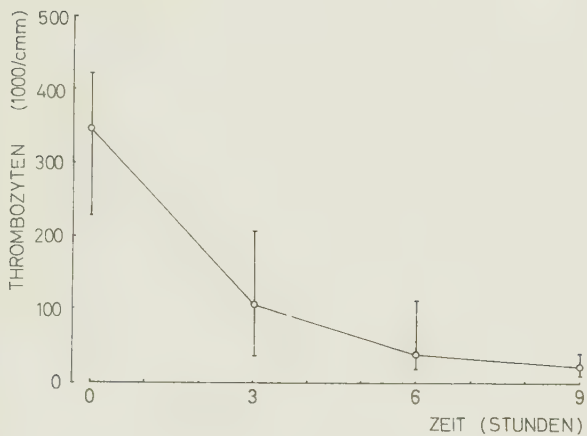


Abb. 4 Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombozytenzahlen pro cmm vor, während und am Ende der Dauerinfusion von Endotoxin.

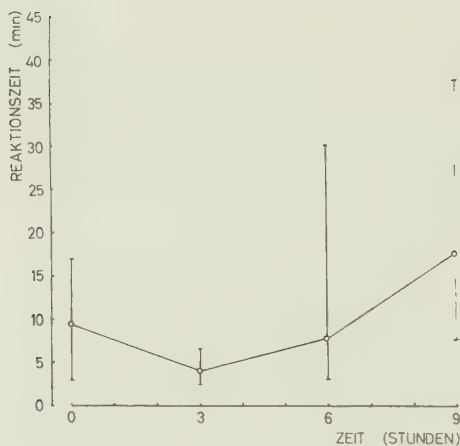


Abb. 5

Mittelwerte und Standardabweichungen der im Rahmen thrombelastographischer Untersuchungen gemessenen Reaktionszeiten vor, während und nach der Dauerinfusion von Endotoxin.

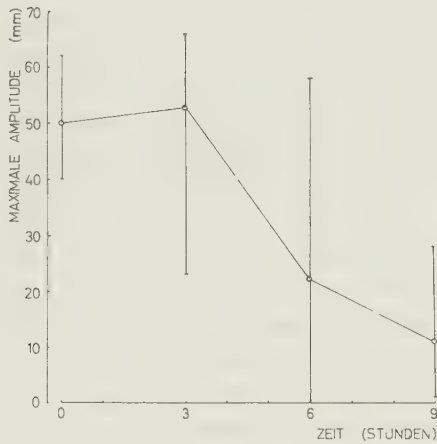


Abb. 6 Mittelwerte und Standardabweichungen der im Rahmen thrombelastographischer Untersuchungen gemessenen maximalen Amplituden vor, während und nach der Dauerinfusion von Endotoxin.

D Diskussion

Nach einer Dauerinfusion von Endotoxin trat bei allen Versuchstieren eine ausgeprägte disseminierte intravaskuläre Gerinnung auf. Besonders ausgeprägt waren die Fibringerinnsel dabei in den glomerulären Schlingenkapillaren. Vereinzelte Gerinnsel fanden sich auch in den Lumina und an den Wänden der Vasa afferentia der Interlobulararterien und in den Lebersinusoiden. Bei sämtlichen Tieren trat ein hämorrhagisches Lungenödem auf. Fibrinreiche Präzipitate konnten noch in der terminalen Kapillarstrombahn des Lungenparenchyms, in den Sinusoiden der roten Milzpulpa und in vereinzelter Kapillaren der Hypophyse nachgewiesen werden. Hingegen waren alle untersuchten Feten frei von solchen Präzipitaten. Bei allen Versuchstieren drückte sich die Störung der Nierenfunktion aus in einem Absinken des Harnvolumens bis zur Anurie, dem Verlust der Harnkonzentrierung, das heißt, gegen Infusionsende wurde ein plasmaitotoner Urin ausgeschieden, dem Abfallen der osmolalen und freien Wasser - Clearance bis auf den Nullwert. Hämatologisch zeigte sich die disseminierte intravaskuläre Gerinnung der Versuchstiere in einem Abfall der Thrombozytenzahl, an dem Auftreten von Fibrinmonomeren und im Thrombelastogramm durch einen Anstieg der Reaktionszeit und eine Verminderung der maximalen Amplitude.

Diese Befunde sind zunächst mit den Ergebnissen zu vergleichen, die nach einer Dauerinfusion von Endotoxin bei nichtschwangeren Tieren (GRAEFF 1968) gefunden worden sind. Den nichtschwangeren Kaninchen wurden 30 - 50 µg/kg/h Endotoxin über 6 - 14 Stunden

infundiert. Bei einer kürzeren Infusionsdauer konnten keine glomerulären Fibrinniederschläge gefunden werden. Erst bei einer Infusionsdauer über 6 Stunden traten bei etwa 80 % der Versuchstiere glomeruläre Fibrinniederschläge auf. Fibrinreiche Präzipitate in Leber, Lunge und Milz wurden bei einem niedrigeren Prozentsatz der Tiere gefunden. Verglichen mit den schwangeren Tieren, fallen dabei folgende Unterschiede auf:

1. Die infundierte Endotoxinmenge war bei den schwangeren Tieren wesentlich geringer, nämlich nur 7 - 25 $\mu\text{g/kg/h}$ und nur über 7 - 9 Stunden.
2. Bei allen Tieren konnten glomeruläre Fibrinniederschläge nachgewiesen werden.
3. Alle Versuchstiere zeigten auch fibrinreiche Präzipitate in Lunge, Leber, Milz und Hypophyse.

Die hämatologischen Untersuchungen und Nierenfunktionsprüfungen zeigten weitgehend identische Ergebnisse mit den nichtschwangeren Tieren, die bei Infusionsende ausgedehnte glomeruläre Fibrinniederschläge aufwiesen. Diese Unterschiede bestätigen wohl die Beobachtung, daß gravide Kaninchen eine erhöhte Bereitschaft zur Ausbildung einer disseminierten intravaskulären Gerinnung zeigen (APITZ 1935, RODRIGUEZ - ERDMANN 1964, MC KAY 1965, TAKEDA 1953). Der Beweis für die gesteigerte Hyperkoagulabilität bei graviden Tieren wurde erbracht durch die Untersuchungen von v HUGO, GRAEFF, MÜLLER - BERGHAUS 1973 und NIEDERZOLL 1974. Diese Autoren fanden bei der Untersuchung des Fibrinogens und seiner Derivate im Plasma von schwangeren Kaninchen einen wesentlich höheren Anteil hochmolekularer Fibrinogenderivate (15 %) als im Plasma von nichtschwangeren Kaninchen (5 %). Wahrscheinlich entspricht der Nachweis von Fibrinmonomeren durch den Alkoholtest bei den Versuchs-

tieren schon vor Beginn der Infusion den Ergebnissen der oben genannten Untersuchungen. Der Test auf Fibrinmonomere wurde dann im Verlauf der Infusion stärker positiv und gegen Ende des Versuchs waren bei den meisten Tieren keine Fibrinmonomere mehr nachweisbar. Dieser deutliche Nachweis von Fibrinmonomeren während der Infusion kann als ein zusätzlicher früher Indikator für die Entwicklung einer DIG angesehen werden (THEISS, GRAEFF 1970, KUHN, GRAEFF, BLEYL 1971).

Ein von BOHLE (1960), BLEYL und KUHN (1967) beschriebenes beim septischen Abort auftretendes " generalisiertes SANARELLI - SHWARTZMAN - Äquivalent " des fetalen Organismus, konnte bei der vorliegenden Versuchsanordnung nicht beobachtet werden. Dies bekräftigt die Annahme, daß die DIG des mütterlichen Organismus nicht notwendigerweise mit der des fetalen Organismus verknüpft sein muß. (BLEYL, BÜSING, GRAEFF und KUHN 1969)

TRUETA und Mitarb. zeigten 1947, daß sich nach Reizung der Nn. splanchnici eine Verlagerung des Blutdurchflusses von den Rindenbereichen zum Mark hin nachweisen läßt. Da im juxtamedullären Bereich die Vasa efferentia der Glomerula weitergestellt sind als im corticalen, und die Vasa afferentia dieser Glomerula schon zu Beginn der Arteriae interlobulares aus diesen entspringen, ist es denkbar, daß es bei Verschluss oder Verengung der Interlobulararterien zu einer verstärkten Aktivierung juxtamedullärer Nephrene kommt. RIESELBACH und Mitarb. beschrieben 1967 bei einer Patientin, die eine Abruptio placentae mit beidseitiger Nierenrindennekrose überlebt hatte, ähnliche Befunde. Sie schlossen unter anderem aus dem Ansteigen des Quotienten freie Wasser - Clearance zu Glomerulumfiltrat und dem annähernd

proportionalen Anstieg von Natriumreabsorption und Glomerulumfiltrat auf eine verstärkte Beteiligung juxtamedullärer Nephrone bei der Harnbereitung. Da eine weniger stark ausgeprägte Schädigung marknaher Nephrone morphologisch bei den Versuchstieren nicht zu beobachten war, und sich die Untersuchungen von RIESELBACH und Mitarb. auf den Zeitraum nach der akuten Nierenschädigung bezogen, der bei den Versuchstieren wegen der kurzen Versuchsdauer nicht beschrieben werden konnte, kann man aus den vorliegenden Versuchsergebnissen nicht auf eine vermehrte Durchblutung juxtamedullärer Nephrone schließen.

Die polyurische Phase bei den Versuchstieren kann als ein primär polyurischer Verlauf eines akuten Nierenversagens, wie er gelegentlich im Tierexperiment beobachtet wird, gedeutet werden (SARRE, 1967; GESSLER und Mitarb., 1966; VERTEL und KNOCHEL, 1968; THEISS, GRAEFF und Mitarb., 1970). BUCHBORN und ANASTASAKIS (1961) nehmen eine verminderte Wasserreabsorption des vermindert gebildeten Primärharns im distalen Tubulus und im Sammelgang an. Der im Anschluß daran beobachtete Rückgang der Urinausscheidung mit Annäherung der osmolalen und der freien Wasser - Clearance an Null kann so gedeutet werden, daß am Ende des Versuchsablaufes nur noch wenige Glomerula frei von Fibrinniederschlägen und damit in der Lage sind, ein Glomerulumfiltrat zu produzieren, das dann praktisch unverändert ausgeschieden wird. Dies würde auch dem pathoanatomischen Bild entsprechen. Aus den Befunden wird ein weitgehendes Sistieren der tubulären Reabsorption bei glomerulären Fibrinniederschlägen wahrscheinlich. Dieser Schluß wird weiter gestützt durch die Tatsache, daß die Blutversorgung des Marks über die Rinde erfolgt.

(LJUNGQUIST und LAGERGREEN, 1962)

Nierenfunktion, insbesondere die Kreatininclearance und Urokinaseausscheidung konnten von BOOMGARD (1965) und von VREEKEN und Mitarb. (1966) korreliert werden. In den vorliegenden Untersuchungen wird deutlich, daß die Urokinaseausscheidung nach Endotoxininfusion beim Kaninchen dann abfällt, wenn glomeruläre Fibrin-niederschläge auftreten.

Wie auch von KLEINMAIER und Mitarb. (1959) und MÜLLER - BERGHAUS und Mitarb. (1963) für das SHWARTZMAN - SANARELLI - Phänomen gezeigt werden konnte, werden nach der Endotoxininfusion im TEG eine Verlängerung der Reaktionszeit und eine Verschmälerung der maximalen Amplitude deutlich. Die Verschmälerung der Amplitude kann wohl hauptsächlich mit dem Abfall von Fibrinogen in Zusammenhang gebracht werden. Die Anzahl der Thrombozyten spielt dabei eine geringere Rolle. Endotoxoidinfusionen bei schwangeren Kaninchen führten nämlich zu einem Abfall der Thrombozyten, der mit dem nach Endotoxininfusion vergleichbar ist, zeigten jedoch keine signifikanten Veränderungen im TEG. Dies bestätigt außerdem die Annahme, daß die Thrombozyten nur sekundär in die von Endotoxin induzierte DIG miteinbezogen werden (BELLER, 1969; MÜLLER - BERGHAUS und Mitarb., 1967; EVENSEN und JEREMIC, 1970; GRAEFF und Mitarb., 1972) Die extreme Verlängerung der Gerinnungszeit geht über Veränderungen infolge von Faktorenverminderung hinaus; möglicherweise spielen hierbei antithromboplastische Aktivitäten eine Rolle, (GRAEFF 1968) wie sie beim SHWARTZMAN - SANARELLI - Phänomen (SCHIMPF und CIBELLIUS, 1964; LASCH und Mitarb., 1961) und nach der Infusion von hochmolekularem Dextran beim Kaninchen beobachtet wurden (GRAEFF und KUHN, 1966; KUHN und Mitarb., 1967).

Die Veränderungen im plasmatischen Gerinnungssystem sind im Sinne einer " Verbrauchskoagulopathie " zu deuten, der gesteigerte Umsatz von Gerinnungsfaktoren in der Kreislaufperipherie hat die Bilanz negativ werden lassen (LASCH und Mitarb., 1961; LASCH und Mitarb., 1967).

Die in dieser Arbeit erhobenen Befunde bestätigen die Beobachtung, daß gravide Kaninchen eine erhöhte Bereitschaft zur Ausbildung einer disseminierten intravaskulären Gerinnung zeigen (APITZ, 1935; RODRIGUEZ - ERDMANN, 1964; TAKEDA TSUCHIYA 1953; MC KAY, 1965). Der Verlauf der gerinnungspathologischen Vorgänge und der damit verbundenen Nierenfunktionsschäden war dabei so rapide, daß die Tiere nach Versuchsende nicht längere Überlebenszeiten erwarten ließen.

E Zusammenfassung

Die Auswirkungen einer Endotoxindauerinfusion bei graviden Kaninchen wurden an 2,8 - 2,9 kg schweren Tieren untersucht. Dabei wurde das in 5%iger Glukose gelöste Endotoxin über einen zentralen Ohrvenenkatheter infundiert. Dieser Modellversuch führte zu folgenden Ergebnissen:

A. Pathoanatomische Ergebnisse:

1. Eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung wurde bei allen Versuchstieren nach einer 6 - 9 stündigen Infusionsdauer beobachtet.
2. In keinem der Feten konnten fibrinreiche Präzipitate nachgewiesen werden.

B. Hämatologische Ergebnisse:

1. Während der Dauerinfusion fiel die Thrombozytenzahl stark ab, wobei der stärkste Abfall in den ersten drei Stunden zu registrieren war.
2. Im Thrombelastogramm zeigte sich gegen Ende der Infusion als Ausdruck der Verbrauchskoagulopathie eine starke Verschmälerung der maximalen Amplitude und umgekehrt eine Verlängerung der Reaktionszeit.
3. Als Zeichen der Hyperkoagulabilität ließen sich bei einem Großteil der Tiere schon zu Infusionsbeginn Fibrinmonomere im Plasma mit dem Test nach GODAL und ABILDGAARD nachweisen.

C. Nierenfunktionsprüfungen:

1. Nach einer vorübergehenden Phase der Polyurie in der 5. und 6. Stunde sank die Urinausscheidung gegen Infusionsende teilweise bis zur Anurie ab.
2. Gleichzeitig näherten sich die osmolale und freie Wasser - Clearance dem Nullwert.

F Literaturverzeichnis

- APITZ, K.: A study of the generalized
Shwartzman - phenomenon.
J. Immunol., 29:255, (1935)
- BELLER, F.K.: The role of endotoxin in disseminated
intravascular coagulation. in: Dis-
seminated intravascular coagulation
MAMMEN, E.F.; ANDERSON, G.F. und
BARNHART, M.I., Eds., p 125 (F.K.
Schattauer - Verlag, New - York, 1969)
- BELLER, F.K. und
H. GRAEFF: Deposition of glomerular fibrin
in the rabbit after infusion with
endotoxin.
Nature, 215:295, (1967)
- BELLER, F. K. und
H. GRAEFF: Equipment and general requirements
for the coagulation laboratory in:
Theories and methods of blood coa-
gulation. Ed.N. BANG, F.K. BELLER,
E. DEUTSCH u. F. MAMMEN.
Academic Press, New - York, G. Thieme,
Stuttgart, (1969)
- BELLER, F.K.,
P.S. MITCHELL und
F. GORSTEIN: Fibrin deposition in the rabbit
kidney produced by protease inhibi-
tors.
Thromb. Diath. Haemorrh., 17:427, (1967)
- BELLER, F.K.,
H. GRAEFF und
F. GORSTEIN: Pathomorphical and pathophysiological
events during the continuous infu-
sion of endotoxin in rabbits.
Amer.J.Obstet.Gynec. 103:544-554, (1969)

- BLEYL, U. und
W. KUHN: Lokales und generalisiertes SANA-
RELLI - SHWARTZMAN - Äquivalent im
fetalen menschl. Organismus.
Virch.Arch.pathol.Anat.
343:108, (1967)
- BLEYL, U.,
C.M. BÜSING, H. GRAEFF
und W. KUHN: Perinatale Hämostase - Störung nach
vorzeitiger Plazentarlösung.
Virchows Arch. 348:1-15, (1969).
- BOHLE, A.,
H.J. KRECKE,
F. MILLER und
H. SITTE: Über die Natur des sogenannten Fibri-
noids bei der generalisierten
Shwartzman'schen Reaktion. Elektro-
nenmikroskopische Untersuchungen
an Kaninchennieren.
I. Int. Symp. Immunpathol., S 339
Basel, Benno Schwabe (1958)
- BOOMGARD, J.: Urokinase, een onderzoek naar de
uitscheiding en functie.
Thesis, Amsterdam, (1965)
- BRAIN, M.C.,
J.R. ESTERLY und
E.A. BECK: Intravascular haemolysis with
experimentally produced vascular
thrombin.
Brit. J. Haemat., 13:135, (1967).
- BUCHBORN, E.S. und
ANASTASAKIS, S.: Störungen der Harnkonzentrierung.
Internist 2:611-623, (1961).
- DOUGLAS, G.W.,
F.K. BELLER und
Ch.H. DEBROVNER: The demonstration of endotoxin in
the circulating blood of patients
with septic abortion.
Am.J.Obstet.Gynecol., 87:780, (1963).

- EVENSEN, S.A. und
M. JEREMIC: Platelets and triggering mechanism
of intravascular coagulation.
Brit.J.Haemat. 19:33, (1970).
- GESSLER, U.,
A. LORETH,
K. SCHRÖDER und
M. STEINHAUSEN: Experimentelle Untersuchungen über
die glomeruläre Filtration anurischer
Ratten nach Hämatinvergiftung.
Klin. Wschr. 44:27, (1966).
- GODAL, H.C. und
U. ABILDGAARD: Gelation of soluble fibrin in
plasma by ethanol.
Scand.J.Haemat., 3:342, (1966).
- GRAEFF, H.: Disseminierte intravasale Gerinnung
während der Infusion von Endotoxin.
Ein Modellversuch am Tier.
Habilitationsschrift (1968).
- GRAEFF, H. und
W. KUHN: Beeinflussung der Vorphase der
Gerinnung durch Dextran 150.
II Mitt.: In vivo Studien am Kaninchen
Klin. Wschr., 44:646 (1966).
- GRAEFF, H. und
F.K. BELLER: Haematological studies during
endotoxininfusion in rabbits.
Thromb.Diath.Haemorrh.,20:420, (1968)
- v. HUGO, R.,
H. GRAEFF und
G. MÜLLER - BERGHAUS: High molecular weight derivatives of
fibrinogen and their relation to
total fibrinogen content following
the infusion of endotoxin in
pregnant rabbits.
Vortrag gehalten beim Endotoxin -
Symposion in Wien. (28. - 30.9.1973)

- KALEY, G.H.,
H. DEMOPOULIS und
B.W. ZWEIFACH: Occlusive vascular lesions induced
by bacterial endotoxin in kidneys of
pregnant rats.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 109:456, (1962).
- KLEINMAIER, H.,
K. GOERGEN,
H.G. LASCH,
H.J. KRECKE und
A. BOHLE: Untersuchungen zur Frage der Gerin-
nungsstörung beim SANARELLI - SHWARTZ-
MAN - Phänomen (sog. generalisiertes
SHWARTZMAN - Phänomen) des Kanin-
chens.
Z.Ges.Exp.Med., 132:275, (1959).
- KUHN, W., H. IMMICH,
H. SCHULZ, E. DEHNEN,
R.Ch. GHAMBIR und
H. GRAEFF: Beeinflussung der Vorphase der Ge-
rinnung durch Dextran 150.
III Mitt. Klin. Wschr., 45:404 (1967).
- KUHN, W., G. BRÖCKER,
H. GRAEFF, U. BLEYL
und H. FROST: Nachweis von Fibrinmonomeren im
Nabelvenenblut.
Klin. Wschr., 49:106, (1971).
- KUSAMA, S.: Über Aufbau und Entstehung der toxi-
schen Thrombose und deren Bedeutung.
Beitr.Path.Anat., 55:459, (1913).
- LASCH, H.G.,
H.J. KRECKE,
F. RODRIGUEZ - ERDMAN, Folia Haemat., N.F., 6:325, (1961).
H.H. SESSNER und
G. SCHÜTTERLE: Verbrauchskoagulopathie (Pathoge-
nese und Therapie).
- LASCH, H.G.,
F. RODRIGUEZ - ERDMAN
und Kl. SCHIMPF: Antithrombin III und Anti - Blut-
thrombokinase bei experimenteller
Verbrauchskoagulopathie. (Am Beispiel
des SANARELLI - SHWARTZMAN - Phänomens
Klin.Wschr., 39:645 (1967).

- LEE, L.: Reticuloendothelial clearance of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalized SHWARTZMAN reaction.
J.Exp.Med., 115:1065, (1962).
- LJUNGQUIST, A. und C. LAGERGREEN: Normal intrarenal arterial pattern in adult and ageing human kidney.
J.Anat. (London) 96:285, (1962).
- MARGARETTEN, W., H.O. ZUNKER und D.G. Mc KAY: Production of the generalized SHWARTZMAN reaction in pregnant rats by intravenous infusion of thrombin.
Lab.Invest., 13:552 (1964).
- Mc KAY, D.G. und S.S. SHAPIRO: Alterations in the blood coagulation system induced by bacterial endotoxin I. in vivo (Generalized SHWARTZMAN reaction).
J.Exp.Med., 107:353, (1958).
- Mc KAY, D.G., O. GITLIN und J.M. CRAIG: Immunochemical demonstration of fibrin in the generalized SHWARTZMAN reaction.
A.M.A. Arch.Path., 67:270, (1959).
- Mc KAY, D.G.: Disseminated intravascular coagulation. An intermediary mechanism of disease.
Harper and Row, New York, (1965).
- MÜLLER - BERGHAUS, G., Platelet Factor 3 and the generalized SHWARTZMAN reaction.
D. GOLDFINGER, Thromb.Diath.Haemorrh. 18:735
W. MARGARETTEN und D.G. Mc KAY:

- MÜLLER - BERGHAUS, G., Thrombelastographische Untersuchungen
H.H. KRECKE und zum Gerinnselaufbau beim SANARELLI -
H.G. LASCH: SHWARTZMAN - Phänomen.
Klin.Wschr., 41:216, (1963).
- NIEDERZOLL, M.: Hochmolekulare Fibrinogenabbauprodukte
und ihre Beziehung zum Gesamtfibrino-
gehalt während der Endotoxininfu-
sion beim schwangeren Kaninchen.
Inaug.Diss.Hd. (1974).
- RIESELBACH, R.E., Diffuse bilateral cortical necrosis.
S. KLAHR und A longitudinal functional characte-
N. BRICKER: ristics of residual nephrons.
Amer.I.O.Med., 42:457, (1967).
- RODRIGUEZ - ERDMAN, F.:Über eine einfache Methode zur
wiederholten Blutgewinnung beim
Kaninchen.
Pflügers Arch. ges. Physiol.,
269:306, (1959).
- SARRE, H.: Nierenkrankheiten
Georg Thieme, Stuttgart 1967
- SANARELLI, G.: Etudes sur la fièvre typhoïde
expérimentale.
Ann.Inst.Pasteur (Paris) 38:11, (1894).
- SANARELLI, G.: De la pathogénie du cholera
(neuvieme mémoire). Le cholera
expérimentale.
Ann.Inst.Pasteur (Paris) 38:11, (1924).

- SCHIMPF, Kl. und
A. CIBELIUS: Die physiologischen Inhibitoren der
Blutgerinnung bei pathologisch ge-
steigerter Gerinnbarkeit in vivo.
Klin.Wschr., 42:431, (1964).
- SHWARTZMAN, G.: A new phenomenon of local skin
reactivity to B. typhosus culture
filtrate.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.
25:560, (1927/1929).
- STUDDIFORD, W.E. und
G.W. DOUGLAS: Placental bacteremia: A significant
finding in septic abortion accom-
panied by vascular collapse.
Amer.J.Obstet.Gynec., 71:842, (1956).
- TAKEDA, Y. und
I. TSUCHIA: Studies on the pathological changes
caused by the injection of the
SHWARTZMAN filtrate and the endotoxin
into pregnant rabbits.
Jap.J.Exp.Med., 23:9, (1953).
- THEISS, W., H. GRAEFF, Reversible Stadien intravaskulärer
U. BLEYL, H. IMMICH Gerinnung und ihre Auswirkungen auf
und W. KUHN: Nierenfunktion und Urokinaseaus-
scheidung.
Thromb.Diath.Haemorrh., 23:369, (1970).
- TRUETA, I., Studies of renal circulation.
A.E. BARCLEY, P. DANIEL, Oxford, Blackwell (1947).
K.J. FRANKLIN und
M.L. PRICHARD:

- | | |
|--|---|
| VERTEL, R.M. und
J.P. KNOCHHEL: | Nonoliguric acute renal failure.
J.Am.Med.Assoc., 200:598, (1967). |
| VREEKEN, J.,
J. BOOMGARD und
K. DEGGELLER: | Urokinase excretion in patients
with renal disease.
Acta Med.Scand., 180:153, (1966). |
| ZDRODOWSKI, P. und
E. BRENN: | Zur Pathogenese der Cholera.
Zb.Bakt.I.Abt.Orig.,
94:155, (1925). |

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. med. Josef Zander. Herr Priv. - Doz. Dr. med. Henner Graeff und Herr Dr. med. René v. Hugo haben mich in jeder Phase des Versuchs und bei der Bearbeitung der Ergebnisse unterstützt und beraten. Ihnen fühle ich mich in Dankbarkeit ebenso verbunden, wie meinem Kommilitonen Michael Niedertzoll, der mir bei der Ausführung der Experimente stets zur Seite stand. Mein aufrichtiger Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Uwe Bleyl für seine Hilfe bei der pathologisch - anatomischen Bearbeitung. Fräulein E. Hoffmann danke ich für die Unterstützung bei der labortechnischen Aufarbeitung der Versuchsergebnisse.

G Lebenslauf

Am 24. Juni 1946 wurde ich in Krumbach/Schwaben geboren. Zwei Jahre vorher waren meine Eltern, Erwin und Hildegard Vanselow, mit meinen drei Geschwistern aus Ostpreußen geflohen. Mein Vater ist Bundesbahn-
amtmann. Meine Mutter starb am 24. Juni 1952. Fünf Jahre später heiratete mein Vater wieder. Ich bekam noch zwei Geschwister. 1952 wurde ich in Krumbach eingeschult. Ein Jahr später zogen wir nach Neu - Ulm um. Hier ging ich auch bis 1963 auf die Oberrealschule. Dann übersiedelten wir nach Deuringen bei Augsburg. In der HolbeinOberrealschule Augsburg beendete ich im Jahre 1965 die Schulzeit mit dem Abitur. Nach zwei Jahren Bundeswehr begann ich im Wintersemester 1967/68 das Medizinstudium an der FU Berlin. Nach dem Sommersemester 1968 konnte ich das Vorphysikum ablegen. Ab dem vierten Semester setzte ich mein Studium an der Universität München fort. Nach dem Wintersemester 1970 bestand ich das Physikum und im Sommersemester 1973 beendete ich die Universitätszeit mit dem Staatsexamen. Am 16. August begann ich die Medizinalassistentenzeit auf einer chirurgischen Abteilung, wo ich bis zum 31. 12. 73 blieb. Bis zum 31. 3. 74 bin ich in einer Kinderklinik, danach in einer inneren Klinik. Meine Medizinalassistentenzeit ist voraussichtlich im August 1974 beendet. Seit Februar 1968 bin ich mit meiner Frau Sieglinde, geb. Voigt, verheiratet. Wir haben zwei Töchter.

